

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Višnja Marković

UTJECAJ BABINSKI 2 ZNAKA NA
KLINIČKU PREZENTACIJU I
TERAPIJSKI ODGOVOR U BOLESNIKA
SA HEMIFACIJALNIM SPAZMOM

Diplomski rad

Osijek, 2016.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Višnja Marković

UTJECAJ BABINSKI 2 ZNAKA NA
KLINIČKU PREZENTACIJU I
TERAPIJSKI ODGOVOR U BOLESNIKA
SA HEMIFACIJALNIM SPAZMOM

Diplomski rad

Osijek, 2016.

Rad je ostvaren u: Klinika za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Svetlana Tomić, specijalistica neurologije

Rad ima 26 listova, 14 tablica i 2 slike.

Zahvala

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Svetlani Tomić na stručnom vodstvu i savjetima tijekom pisanja ovog rada.

Posebno zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na nesebičnoj podršci, strpljenju i razumijevanju koje su mi pružali sve ove godine i kada mi je bilo najpotrebnije.

Hvala mojim kolegama koji su vrijeme provedeno na fakultetu učinili najljepšim dijelom života.

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Hemifacijalni spazam | 1 |
| 1.2. Botulinum neurotoksin: mehanizam djelovanja | 3 |
| 1.3. Babinski 2 znak | 4 |
| 2. HIPOTEZA | 6 |
| 3. CILJEVI | 7 |
| 4. ISPITANICI I METODE | 8 |
| 4.1. Ustroj studije | 8 |
| 4.2. Ispitanici | 8 |
| 4.3. Metode..... | 8 |
| 4.3.1. Jankovic Rating Scale..... | 8 |
| 4.3.2. SF-36 upitnik..... | 9 |
| 4.4. Statističke metode..... | 9 |
| 5. REZULTATI..... | 11 |
| 6. RASPRAVA..... | 19 |
| 7. ZAKLJUČCI..... | 21 |
| 8. SAŽETAK..... | 22 |
| 9. SUMMARY | 23 |
| 10. LITERATURA..... | 24 |
| 11. ŽIVOTOPIS | 26 |

1. UVOD

1.1. Hemifacijalni spazam

Hemifacijalni spazam unilateralna je, nevoljna, isprekidana i nepravilna klonička kontrakcija mišića inerviranih facijalnim živcem, koja se može prolongirati do produženih, toničkih kontrakcija u trajanju do nekoliko minuta. Trzaji su nepredvidivi i nepravilni. Poremećaj obično počinje zahvaćanjem mišića *m. orbicularis oculi* koje nekad može pratiti postupno ipsilateralno širenje i na ostale mišiće. Najčešće se širi na frontalni i zigomatični mišić, risorius, *m. procerus*, *m. levator labii superioris*, *m. depressor labii inferioris*, *m. depressor anguli oris* i platizmu (1).

U etiologiji se kao uzrok ovog poremećaja pokreta spominje direktni kontakt facijalnog živca s nekom anatomskom strukturom koja zbog svog ektopičnog smještaja dovodi do pritiska ili nadražaja facijalnog živca, što rezultira pojavom spazma (1). Osim anatomskih struktura, pritisak na facijalni živac mogu izazvati i neki patološki procesi, kao što je neurinom akustičnog živca, aneurizme, meningeomi, poremećaji baze lubanje, kronični arahnoiditis pontocerebelarnih ventrikula, Pagetova bolest, upala ili tumor zaušnih žlijezda, multipla skleroza, promjene unutar temporalne kosti. Može se raditi i o vaskularnim malformacijama *a. cerebelli posterior inferior* ili *a. cerebri posterior* koje zbog toga dovode do pritiska na živac (2). Razlikujemo tipični ili klasični i atipični oblik hemifacijalnog spazma. Kod tipičnog oblika ektopična arterija dovodi do pritiska na živac kaudalno i sprijeda, a kod atipičnog rostralno i straga te je za njega karakteristična progresija spazma s donje prema gornjoj polovici lica (3). Najčešći su ipak idiopatski slučajevi kod kojih se ne nalazi nikakav patoanatomski uzrok. Opisani su čak i obiteljski slučajevi hemifacijalnog spazma. Pretpostavlja se da spazam potječe od aksono-aksonalne transmisije i hiperekscitabilnosti motoričke jezgre facijalnog živca. Povreda perifernog dijela facijalnog živca ili ranija Bellova paraliza kod takvog pacijenta također može rezultirati pojavom hemifacijalnog spazma. U tom slučaju ponekad se uz sam spazam može pojaviti i blaga slabost iste strane lica (1).

Incidencija hemifacijalnog spazma iznosi otprilike 0,8 na 100 000 osoba. Pogađa sve rase jednako, a gledajući po spolu, nešto se češće javlja kod žena iznad 40 godina. Procijenjena prevalencija za žene je 14,5 na 100 000, a za muškarce 7,4 na njih 100 000. Prevalencija raste s dobi dosežući 39,7 oboljelih na 100 000 stanovnika iznad 70 godina (4). Idiopatski oblici

obično počinju u petom ili šestom desetljeću života. Početak poremećaja prije četvrtog desetljeća života neuobičajen je i obično ukazuje na neku drugu neurološku bolest u pozadini, kao što je npr. multipla skleroza (5).

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike. Kao i sve ostale bolesti nevoljnih pokreta i hemifacijalni spazam se pogoršava kod zamora, uzbuđenja, u anksioznim stanjima i pri pokretima lica (2). Osim tih fizičkih simptoma, hemifacijalni spazam odražava se i na psihičko stanje pacijenta. S obzirom na to da sam pacijent ne može predvidjeti niti utjecati na to kada će spazam nastupiti, a i sam spazam može uzrokovati probleme s usnivanjem, sve se to skupa može negativno odraziti na socijalni život i funkcioniranje pacijenta (1). Kao faktor koji najviše utječe na pojavu depresivnih simptoma navodi se stupanj težine bolesti i frekvencija spazma.

Hemifacijalni spazam se rijetko povlači spontano i velika većina pacijenata mora biti podvrgnuta terapiji dugi niz godina, a neki i doživotno. Može se pokušati s lijekovima kao što su karbamazepin, klonazepam i baklofen, koji imaju simptomatsko djelovanje. Kirurška vaskularna dekompresija facijalnog živca Janettovom tehnikom uspješniji je terapijski pristup koji u nekim slučajevima može dovesti i do potpunog povlačenja simptoma, a uspješnost izvođenja samog postupka doseže između 80 i 97 % (1). Radi se o mikrokirurškoj tehnici kod koje se između živca i žile postavlja teflon ili neki drugi neresorbirajući materijal, čuvajući pri tome u potpunosti cjelovitost žile i živca (6). No povratna stopa simptoma tijekom dvogodišnjeg praćenja pacijenata nakon operacije penje se i do 25% . Ti su pacijenti nakon toga kandidati za ponovnu operaciju ili se mogu tretirati *botulinum neurotoxinom*. Također, kod jednog dijela pacijenata kao komplikacija operacije može se javiti jednostrana gluhoća ili facijalna pareza (1).

Lokalna infiltracija botulinum toksina simptomatska je terapija koja je trenutno terapija izbora te se provodi kod najvećeg broja takvih pacijenata. U usporedbi s kirurškim pristupom ta terapija mora se ponavljati kako bi se postigao kontinuirani rezultat. Pretpostavlja se da botulinum toksin djeluje na razini jezgara facijalnog živca, slijedeći retrogradni transport s aksona na tijelo stanice. Ta pretpostavka potvrđena je i radionuklidnim studijama na životinjama, ali nije dodatno potvrđena kod ljudi. Uspješnost i sigurnost primjene botulinum toksina kod pacijenata s hemifacijalnim spazmom ocijenjena je A klasom. U većini slučajeva dovoljna je injekcija u područje oko oka da bi se postiglo poboljšanje i u područjima iznad i

ispod oka koja su inervirana facijalnim živcem. Preferira se postupni pristup takvoj terapiji kako bi se postigla prilagodba pacijenta samoj shemi liječenja. Pažljiv izbor doze preporučuje se posebno u slučajevima postparalitičkog hemifacijalnog spazma. U većini studija, prosječna vršna injicirana doza za Botoks iznosi između 12,5 i 60 IU ili za Dysport između 10 i 120 IU (internacionalnih jedinica). Na svakom se tretmanu doza titrira na više ili niže ovisno o odgovoru pacijenta (1).

U prosjeku je potrebno 2 do 6 dana da bi se klinički uočio odgovor pacijenta na terapiju, a zadovoljavajući odgovor postiže se kod 66 do 100 % pacijenata. Srednje trajanje učinka terapije varira između 10 i 28 tjedana. Trajanje učinka obično se produžava kako se terapije ponavljaju. Terapija se dobro podnosi, dok je facijalna slabost najčešća nuspojava, koja se javlja u 75 do 95 % slučajeva, posebno ako su injekcije primjenjivane u središnji ili donji dio lica. Kod većine pacijenata kod kojih su injekcije botulinum toksina primjenjivane u područje mišića *m. orbicularis oculi*, uočeno je popuštanje spazma i u području oko usta, što je vjerojatno uzrokovano lokalnom difuzijom toksina. Primjena botulinum toksina u navedeni mišić može rezultirati ptozom kapka, što se uočava u do 53 % slučajeva. Primarno ili sekundarno pogoršanje kod pacijenata s hemifacijalnim spazmom rijetko je. Incidencija primarnih pogoršanja varira od 0,02 do 1,4 % pacijenata na godinu, a incidencija sekundarnih manja je od 0,9 % pacijenata na godinu (1).

1.2. Botulinum neurotoksin: mehanizam djelovanja

Botulinum toksin uzrokuje kemijsku denervaciju koja je topička, reverzibilna i ovisna o dozi. Mehanizam djelovanja temelji se na inhibiciji otpuštanja acetilkolina iz presinaptičke jedinice na neuromuskularnoj ploči zbog čega on ometa neuromuskularnu transmisiju. Ta inhibicija uvelike ovisi o endocitozi posredovanoj receptorom. Postoje najmanje tri različite grupe presinaptičkih receptora za botulinum toksin na živčanim završetcima, a svaki od njih ima različite serotipske specifičnosti.

Razlikujemo 7 serotipova botulinum toksina (od A do G) i svi oni, iako su antigenski različiti, imaju sličnu molekularnu težinu i strukturu koju čine teški i laki lanac povezani disulfidnim vezama. U terapiji HFS-a koristi se botulinum toksin tipa A i B.

Kao posljedica primjene botulinum toksina dolazi do kemijske denervacije na sinaptičkoj spojnici uslijed bloka oslobađanja acetilkolina. Kemijska denervacija s vremenom prestaje uslijed kompenzatornog nastajanja novih živčanih završetaka i sinaptičkih pukotina. Da se to dogodi potrebno je obično 2 do 3 mjeseca i to postaje bitan fenomen kod ponavljajuće aplikacije botulinum toksina na ista područja lica. Ponavljajuće aplikacije botulinum toksina u mišić ili područje oko živčanog završetka rezultiraju slabošću ili čak atrofijom tog mišića. Također, botulinum toksin može difundirati s mjesta aplikacije lokalno i u okolinu mišića ili čak proći i mišićnu fasciju, a teorijski je moguće da uđe i u limfni i krvožilni sustav te izazove subkliničke učinke sistemskog djelovanja. Samo širenje toksina izravno je povezano s ukupnom apliciranom dozom, a neizravno s koncentracijom toksina u volumenu aplicirane injekcije.

Osim u terapiji hemifacijalnog spazma, botulinum toksin može se koristiti i u terapiji drugih distoničnih i spastičnih poremećaja, tremora ruku i glasnica, ali i terapiji ahalazije, disfunkcije Oddijevog sfinktera, benigne hiperplazije prostate, hiperhidroze, sijaloreje itd. (4).

1.3. Babinski 2 znak

Babinski 2 znak klinički je znak koji je opisao francuski neurolog Joseph Babinski još 1905-e godine kod bolesnika s hemifacijalnim spazmom. U literaturi je još poznat pod nazivom „drugi znak Babinskog“ ili „znak odizanja obrve“. Prezntira se simultanom kontrakcijom *m. frontalis* i *m. orbicularis oculi*, što dovodi do podizanja ipsilateralne obrve na strani hemifacijalnog spazma, a u isto se vrijeme oko kontralateralno malo suzi. Ponekad je i konstantno prisutna kontrakcija *m. frontalis* neovisno o kontrakciji *m. orbicularis oculi* pa bolesnik ima konstantno eleviranu obrvu na strani hemifacijalnog spazma. Ne javlja se kod svih oboljelih, a njegov klinički značaj do sada nije u potpunosti utvrđen, osim što može pomoći u diferencijalno-dijagnostičkom razlikovanju hemifacijalnog spazma od blefarospazma (poremećaj iz skupine fokalnih distonija) (7).



Slika 1. Babinski 2 znak kod pacijenta s hemifacijalnim spazmom (zahvaljujući doc. dr. sc. Svetlani Tomić, Klinika za neurologiju, KBC Osijek, uz dopuštenje pacijenta)



Slika 2. Pacijentica sa hemifacijalnim spazmom lijeve strane lica i negativnim Babinski 2 znakom (zahvaljujući doc. dr. sc. Svetlani Tomić, Klinika za neurologiju, KBC Osijek, uz dopuštenje pacijentice)

2. HIPOTEZA

Prisutnost Babinski 2 znaka kod bolesnika s hemifacijalnim spazmom utječe na težinu kliničke slike, tijek i terapijski odgovor na botulinum toksin te posredno time na kvalitetu života bolesnika.

3. CILJEVI

Ciljevi su ovog diplomskog rada:

1. ispitati učestalost Babinski 2 znaka kod bolesnika s hemifacijalnim spazmom,
2. ispitati povezanost prisutnosti Babinski 2 znaka s težinom kliničke slike hemifacijalnog spazma i terapijskim odgovorom na primjenu botulinum toksina te
3. ispitati povezanost prisutnosti Babinski 2 znaka s kvalitetom života bolesnika s hemifacijalnim spazmom.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao korelacijska studija (8).

4.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno od 9. lipnja 2015. do 31. svibnja 2016. na bolesnicima s hemifacijalnim spazmom koji se liječe primjenom botulinum toksina u botulinum toksin ambulantni na Klinici za neurologiju KBC-a Osijek. Prije uključivanja u istraživanje ispitanici su bili upoznati s ciljevima i metodama istraživanja te su potpisali informirani pristanak.

4.3. Metode

Za skupljanje demografskih podataka i podataka vezanih za hemifacijalni spazam koristio se upitnik dizajniran za potrebe istraživanja. Upitnikom su se dobili podatci povezani s dobi, spolom i dužinom trajanja poremećaja, kliničkom prezentacijom i postojanjem neurovaskularnog konflikta. Pod kliničkom prezentacijom kod ispitanika utvrđivali smo na kojoj je strani prisutan hemifacijalni spazam, je li započeo prvo na donjoj ili gornjoj polovici lica te gdje je trenutno teža klinička prezentacija (na gornjoj ili donjoj polovici lica). Prisutan neurovaskularni konflikt utvrđivali smo na temelju prethodno učinjenih neuroslikovnih metoda (CT ili MRI angiografija) intrakranijskih krvnih žila. Dijagnoza Babinski 2 znaka temeljila se na prisutnosti odignute obrve uslijed kontrakcije *m. frontalis* za vrijeme spazma *m. orbicularis oculi* i u razdobljima bez spazma, tijekom promatranja koje je trajalo nekoliko minuta. Težina hemifacijalnog spazma utvrđivala se korištenjem *Jankovic Rating Scale* (JRS), a kvaliteta života korištenjem *Short Form-36* (SF-36) upitnika. Testiranje je provedeno u dva dijela, prije i dva do četiri tjedna nakon aplikacije botulinum toksina.

4.3.1. Jankovic Rating Scale

Jankovic Rating Scale (JRS) koja je korištena za utvrđivanje težine hemifacijalnog spazma trenutno je najpouzdanija ljestvica za primjenu s ovom svrhom. Sastoji se od dviju podljestvica, stupanja težine bolesti i frekvencije spazma. Svaka od tih dviju podljestvica

sastoji se od 5 ponuđenih odgovora (0 – 4), od kojih onaj pod 0 ukazuje na odsutnost simptoma, a 4 najozbiljnije i najfrekventnije simptome. Ta se ljestvica najviše fokusira na subjektivni doživljaj bolesnika o tome koliko ga pojačanje ozbiljnosti i frekvencije spazma onesposobljava u svakodnevnom životu. Prednost ljestvice je u jednostavnosti primjene, a nedostatak smanjena osjetljivost pacijenta na razlučivanje malih promjena u ozbiljnosti i frekvenciji spazma (9).

4.3.2. SF-36 upitnik

SF-36 upitnik korišten je za određivanje kvalitete života bolesnika. Sastoji se od 36 pitanja, a po tipu odgovora pitanja su višestrukog izbora. Pitanja su podijeljena u 8 skupina: fizičko funkcioniranje, ograničenja zbog fizičkog zdravlja, ograničenja zbog emocionalnih problema, energija, emocionalna dobrobit, socijalno funkcioniranje, bol i zdravlje općenito.

Bodovanje se provodi u dvama koracima. U prvom koraku ukupni zbir za svaku podljestvicu pridružuje se određenom postotku prema standardnoj dogovorenoj shemi za taj upitnik. Takav rezultat zapravo predstavlja postotak od ukupnog mogućeg rezultata. U drugom koraku određene čestice zbrajaju se te se računa njihov prosjek kako bi se dobio rezultat na pojedinoj podljestvici. Viši ukupni rezultat ukazuje na povoljnije zdravstveno stanje, a niži na nepovoljnije (10).

4.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu distribuciju, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov – Smirnovljevim testom. Za provjeru značajnosti razlika između grupe pacijenata s pozitivnim i negativnim znakom korišten je Studentov t-test.

Povezanost normalno raspodijeljenih varijabli ocijenjena je Spearmanovim koeficijentom korelacije ρ (ro).

Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu korišten je paket *SPSS for Windows 8* (inačica 20, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD) (11, 12).

5. Rezultati

Tijekom istraživanja ispitali smo 13 pacijenata s hemifacijalnim spazmom, od toga 3 muška i 10 ženskih. Prosječna životna dob iznosila je 59,5 godina, u rasponu od 51 do 72 godine. Prosječno trajanje bolesti iznosilo je 5,9 godina, u rasponu od 1 do 23 godine. Babinski 2 znak uočili smo kod 6 bolesnika, dok je kod njih 7 bio negativan.

Tablica 1. Deskriptivni podatci (1)

| Varijabla | | Frekvencija |
|--|--------------------|-------------|
| Koja je strana lica zahvaćena | lijeva | 5 |
| | desna | 8 |
| Jače izražene smetnje gornje ili donje polovice lica | gornja | 9 |
| | donja | 2 |
| | podjednako | 2 |
| Početak spazma na gornjoj ili donjoj polovici lica | donja | 1 |
| | gornja | 12 |
| Neurovaskularni konflikt | da | 2 |
| | ne | 10 |
| | CT/MR nije učinjen | 1 |

Tablica 2. Deskriptivni podatci (2)

| Varijabla | M | SD | Min | Max | S-W |
|---------------------------|--------|---------|--------|--------|-----------------------|
| Primljena doza Botoksa | 44,62 | 13,144 | 30 | 60 | 0,187 (p = 0,200) |
| JRS ukupno prije terapije | 6,08 | 0,640 | 5,00 | 7,00 | 0,317* (p = 0,001) |
| JRS ukupno nakon terapije | 3,54 | 1,854 | 0,00 | 6,00 | 0,232* (p = 0,054) |
| Odgovor na terapiju | 2,54 | 1,898 | 0,00 | 7,00 | 0,250* (p = 0,026) |
| SF-36 prije terapije | 483,70 | 148,943 | 219,00 | 681,00 | 0,132 (p = 0,200) |
| SF-36 nakon terapije | 495,08 | 168,521 | 244,00 | 718,50 | 0,165 (p = 0,200) |

Legenda: M – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, Min – minimalni postignuti rezultat, Max – maksimalni postignuti rezultat, S-W – Shapiro-Wilkov test za testiranje normalnosti distribucije

U Tablicama 1. i 2. prikazani su deskriptivni podatci za svaku pojedinu varijablu. Rezultati u Tablici 2. pokazuju da su pacijenti postigli viši prosječni rezultat ($M = 6,08$; $SD = 0,640$) na JRS ljestvici prije terapije nego nakon terapije ($M = 3,54$; $SD = 1,854$). Odnosno, prije terapije njihovu kliničku sliku procijenili smo težom nego nakon terapije. Također, rezultati na SF-36 upitniku prije i nakon terapije pokazuju da su pacijenti nakon terapije svoju kvalitetu života procijenili prosječno višom ($M = 495,08$; $SD = 168,521$) nego prije terapije ($M = 483,70$; $SD = 148,943$).

Normalnost distribucije testirana je pomoću Shapiro – Wilkovog testa. Rezultati testa pokazuju da se distribucija sljedećih varijabli: primljena doza Botoksa, SF-36 prije terapije i SF-36 nakon terapije ne razlikuje značajno od normalne distribucije. S druge strane, distribucije varijabli JRS prije terapije, JRS nakon terapije i Odgovor na terapiju, značajno odstupaju od normalne distribucije. Ipak, s obzirom na to da se njihovi koeficijenti asimetričnosti nalaze u prihvatljivom rasponu (od 0 do +3, od 0 do -3), zajedno s rasponom koeficijenata spljoštenosti (od 0 do +10, od 0 do -10), opravdano je u daljnjoj statističkoj analizi koristiti parametrijske postupke.

Kako bi se utvrdilo postoje li razlike između pacijenata s pozitivnim i negativnim Babinski 2 znakom u različitim varijablama, izračunati su t-testovi za male nezavisne uzorke.

Tablica 3. Rezultati t-testova za prosječnu dob sudionika i prosječnu dužinu trajanja poremećaja ($N = 13$)

| | | M | SD | t-test (ss) značajnost |
|--|------------------------------|-------|-------|---------------------------|
| Prosječna dob | pozitivan Babinski 2 znak | 61,50 | 6,656 | 1,100 (11) $p = 0,295$ |
| | negativan Babinski 2 znak | 57,71 | 7,765 | |
| Prosječna dužina trajanja poremećaja | pozitivan Babinski 2 znak | 9,50 | 7,369 | 2,103 (11) $p = 0,080$ |
| | negativan Babinski 2 znak | 2,86 | 2,545 | |

Legenda: ss – stupnjevi slobode

Razlika u prosječnoj dobi testirana je t-testom za male nezavisne uzorke te nije dobivena statistički značajna razlika ($t(11) = 1,100$; $p = 0,295$). Razlika u prosječnoj dužini trajanja poremećaja također je testirana t-testom za male nezavisne uzorke te nije dobivena statistički značajna razlika ($t(11) = 2,103$; $p = 0,080$).

Tablica 4. Rezultati t-testova za primljenu dozu Botoksa i odgovor na terapiju (N = 13)

| | | M | SD | t-test (ss) značajnost |
|---------------------------|------------------------------|-------|--------|---------------------------|
| Primljena doza Botoksa | pozitivan Babinski 2 znak | 50,00 | 12,649 | 1,425 (11) $p = 0,182$ |
| | negativan Babinski 2 znak | 40,00 | 12,583 | |
| Odgovor na terapiju | pozitivan Babinski 2 znak | 3,17 | 2,562 | 1,116 (11) $p = 0,288$ |
| | negativan Babinski 2 znak | 2,00 | 1,000 | |

Kao što pokazuje Tablica 4., pacijenti s negativnim Babinski 2 znakom primili su nešto nižu dozu Botoksa od pacijenata s pozitivnim znakom, no ta razlika se nije pokazala statistički značajnom ($t(11) = 1,425$; $p = 0,182$). Također, pacijenti s pozitivnim Babinski 2 znakom postigli su nešto viši prosječni rezultat na odgovoru na terapiju, no ni ta razlika se nije pokazala statistički značajnom ($t(11) = 1,116$; $p = 0,288$).

Tablica 5. Rezultati t-testova za težinu kliničke slike prije i nakon terapije kod pacijenata s pozitivnim i negativnim Babinski 2 znakom (N = 13)

| | | M | SD | t-test (ss) značajnost |
|------------------------------|------------------------------|------|-------|----------------------------|
| JRS ukupno prije terapije | pozitivan Babinski 2 znak | 6,17 | 0,753 | 0,452 (11) $p = 0,660$ |
| | negativan Babinski 2 znak | 6,00 | 0,578 | |
| JRS ukupno nakon terapije | pozitivan Babinski 2 znak | 3,00 | 2,529 | -0,909 (11) $p = 0,396$ |
| | negativan Babinski 2 znak | 4,00 | 1,00 | |

Rezultati u Tablici 5. pokazuju da je težina kliničke slike prije terapije bila podjednaka kod pacijenata s pozitivnim i negativnim Babinski 2 znakom, dok je nakon terapije ta razlika postala veća. Ipak, testiranjem t-testom za male nezavisne uzorke nije utvrđena statistički značajna razlika između dviju grupa pacijenata ni prije ni nakon terapije ($t(11) = -0,909$; $p = 0,396$).

Tablica 6. Rezultati t-testova za provjeru razlike u težini kliničke slike prije i nakon terapije (N = 13)

| | | M | SD | t-test (ss) značajnost |
|------------------------------|------------------------------|------|-------|---------------------------|
| Pozitivan Babinski 2 znak | JRS ukupno prije terapije | 6,17 | 0,753 | 3,027* (5) $p = 0,029$ |
| | JRS ukupno nakon terapije | 3,00 | 2,529 | |
| Negativan Babinski znak | JRS ukupno prije terapije | 6,00 | 0,578 | 5,292* (6) $p = 0,002$ |
| | JRS ukupno nakon terapije | 4,00 | 1,00 | |

Legenda: *značajnost na razini 0,01 ili 0,05

Kao što je prikazano u Tablici 6., t-testom za male zavisne uzorke kod pacijenata s pozitivnim Babinski 2 znakom utvrđena je statistički značajna razlika između rezultata prije i poslije terapije ($t(5) = 3,027$; $p = 0,029$), pri čemu pacijenti nakon terapije iskazuju značajno nižu težinu kliničke slike. Također, kod pacijenata s negativnim Babinski 2 znakom utvrđena je statistički značajna razlika u rezultatima prije i nakon terapije ($t(6) = 5,292$; $p = 0,002$), pri čemu pacijenti nakon terapije iskazuju značajno nižu težinu kliničke slike.

Tablica 7. Rezultati t-testova za kvalitetu života slike prije i nakon terapije kod pacijenata s pozitivnim i negativnim Babinski 2 znakom (N = 13)

| | | M | SD | t-test (ss) značajnost |
|-------------------------|------------------------------|--------|---------|----------------------------|
| SF-36 prije terapije | pozitivan Babinski 2 znak | 444,78 | 168,782 | -0,863 (11) $p = 0,407$ |
| | negativan Babinski | 517,07 | 133,471 | |

| | | | | |
|----------------------|------------------------------|--------|---------|--------------------------|
| | 2 znak | | | |
| SF-36 nakon terapije | pozitivan Babinski 2 znak | 492,19 | 202,385 | -0,555 (11) p = 0,957 |
| | negativan Babinski 2 znak | 497,55 | 150,500 | |

Kao što je vidljivo u Tablici 7., pacijenti s negativnim Babinski 2 znakom prije terapije postigli su viši rezultat na upitniku kvalitete života. Ipak, testiranjem t-testom za male nezavisne uzorke nije utvrđena statistički značajna razlika u kvaliteti života između tih dviju grupa pacijenata ($t(11) = -0,863$; $p = 0,407$). Nakon terapije, pacijenti s pozitivnim i negativnim Babinski 2 znakom postigli su podjednake rezultate na upitniku o kvaliteti života te se ni taj t-test nije pokazao statistički značajnim ($t(11) = -0,555$; $p = 0,957$).

Tablica 8. Rezultati t-testova za provjeravanje razlike u težini kliničke slike prije i nakon terapije

| | | M | SD | t-test (ss) značajnost |
|------------------------------|----------------------|---------|---------|---------------------------|
| Pozitivan Babinski 2 znak | SF-36 prije terapije | 444,78 | 168,782 | -1,364 (5) p = 0,231 |
| | SF-36 nakon terapije | 492,194 | 202,385 | |
| Negativan Babinski znak | SF-36 prije terapije | 517,07 | 133,471 | 0,725 (6) p = 0,495 |
| | SF-36 nakon terapije | 497,55 | 150,500 | |

Rezultati u Tablici 8. pokazuju da je t-testom za male zavisne uzorke testirano postoji li kod pacijenata s pozitivnim Babinski 2 znakom razlika u rezultatima na upitniku kvalitete života prije i nakon terapije, no nije utvrđena statistički značajna razlika ($t(5) = -1,364$; $p = 0,231$). Nije utvrđena razlika ni kod pacijenata s negativnim Babinski 2 znakom prije i nakon terapije ($t(6) = 0,725$; $p = 0,495$).

Nadalje, kako bi se utvrdilo postoji li povezanost prisutnosti Babinski 2 znaka s varijablama dobi i spola pacijenata, dobi u kojoj su smetnje počele, varijablama koja strana lica je zahvaćena, jesu li smetnje jače na gornjoj ili donjoj polovici lica, na kojoj polovici lica je spazam započeo te neurovaskularni konflikt, izračunate su korelacije (Spearmanov ρ) prisutnosti Babinski 2 znaka sa svakom navedenom varijablom.

Tablica 9. Povezanost prisutnosti Babinski 2 znaka i dobi, spola i dobi pacijenta u kojoj su se počele javljati smetnje (N = 13)

| Varijabla | Prisutnost Babinski 2 znaka |
|---|-----------------------------|
| Dob | -0,289 (p = 0,338) |
| Spol | -0,141 (p = 0,646) |
| Dob u kojoj su se počele javljati smetnje | 0,124 (p = 0,686) |

Kao što je vidljivo u Tablici 9., kod pacijenata oboljelih od hemifacijalnog spazma nije pronađena značajna povezanost prisutnosti Babinski 2 znaka te dobi i spola pacijenata kao ni dobi pacijenata u kojoj su smetnje počele.

Tablica 10. Povezanost prisutnosti Babinski 2 znaka te varijabli koja je strana lica zahvaćena, jesu li smetnje jače na gornjoj ili donjoj polovici, na kojoj je polovici lica spazam počeo te neurovaskularni konflikt (N = 13)

| Varijabla | Prisutnost Babinski 2 znaka |
|--|-----------------------------|
| Koja je strana lica zahvaćena | -0,098 (p = 0,751) |
| Jače izražene smetnje gornje ili donje polovice lica | 0,329 (p = 0,273) |
| Početak spazma na gornjoj ili donjoj polovici lica | 0,312 (p = 0,300) |
| Neurovaskularni konflikt | -0,140 (p = 0,649) |

Kao što je vidljivo u Tablici 10., nije pronađena značajna povezanost pozitivnog Babinski 2 znaka i varijabli koja je strana lica zahvaćena, jesu li smetnje jače na gornjoj ili donjoj polovici lica te na kojoj je polovici lica spazam počeo. Također, nije pronađena značajna povezanost pozitivnog Babinski 2 znaka i neurovaskularnog konflikta.

Zatim, kako bi se utvrdilo postoji li povezanost prisutnosti Babinski 2 znaka i primljene doze botoksa, odgovora pacijenta na terapijute težine kliničke slike pacijenta prije i nakon terapije, izračunate su korelacije (Spearmanov ρ) prisutnosti Babinski 2 znaka sa svakom navedenom varijablom.

Tablica 11. Povezanost prisutnosti Babinski 2 znaka te primljene doze botoksa i odgovora na terapiju (N = 13)

| Varijabla | Prisutnost Babinski 2 znaka |
|------------------------|-----------------------------|
| Primljena doza botoksa | -0,404 (p = 0,171) |
| Odgovor na terapiju | 0,276 (p = 0,361) |

Kako je vidljivo u Tablici 11., rezultati ukazuju na to da pozitivan Babinski znak nije značajno povezan s dozom botulinum toksina koju je pacijent primio. Također, nema značajne povezanosti između pozitivnog Babinski 2 znaka i odgovora pacijenta na terapiju botulinum toksinom.

Tablica 12. Povezanost prisutnosti Babinski 2 znaka i težine kliničke slike prije i nakon terapije (N = 13)

| Varijabla | Prisutnost Babinski 2 znaka |
|---|-----------------------------|
| Težina kliničke slike prije terapije (JRS ukupno) | -0,142 (p = 0,643) |
| Težina kliničke slike nakon terapije (JRS ukupno) | 0,150 (p = 0,625) |

Rezultati iz Tablice 12. pokazuju da pozitivan Babinski 2 znak nije značajno povezan s težinom kliničke slike pacijenata s hemifacijalnim spazmom ni prije ni nakon tretmana. Na kraju, kako bi se utvrdilo postoji li povezanost prisutnosti Babinski 2 znaka i kvalitete života pacijenata, izračunate su korelacije (Spearmanov ρ) između prisutnosti znaka, ukupne kvalitete života prije i nakon terapije te svake pojedine podljestvice upitnika o kvaliteti života prije i nakon terapije.

Tablica 13. Povezanost javljanja Babinski 2 znaka s ukupnom kvalitetom života te njezinim podljestvicama prije terapije (N = 13)

| Varijabla | Babinski 2 znak |
|--|-------------------|
| Ukupan rezultat na SF-36 | 0,165 (p = 0,590) |
| 1. podljestvica (fizičko funkcioniranje) | 0,270 (p = 0,373) |
| 2. podljestvica (ograničenja zbog fizičkog zdravlja) | 0,153 (p = 0,619) |
| 3. podljestvica (ograničenja zbog emocionalnih problema) | 0,130 (p = 0,672) |
| 4. podljestvica (energija) | 0,125 (p = 0,683) |

| | |
|--|--------------------|
| 5. podljestvica (emocionalna dobrobit) | -0,042 (p = 0,893) |
| 6. podljestvica (socijalno funkcioniranje) | 0,526 (p = 0,065) |
| 7. podljestvica (bol) | 0,104 (p = 0,736) |
| 8. podljestvica (zdravlje općenito) | -0,021 (p = 0,946) |

Navedeni rezultati u Tablici 13. pokazuju da nema povezanosti pozitivnog Babinski 2 znaka s ukupnom kvalitetom života pacijenata s hemifacijalnim spazmom prije terapije te kako nema ni povezanosti tog znaka s pojedinim podljestvicama upitnika o kvaliteti života.

Tablica 14. Povezanost javljanja Babinski 2 znaka s ukupnom kvalitetom života te njezinim podljestvicama nakon terapije (N = 13)

| Varijabla | Babinski 2 znak |
|--|--------------------|
| Ukupan rezultat na SF-36 | 0,000 (p = 1,000) |
| 1. podljestvica (fizičko funkcioniranje) | 0,083 (p = 0,787) |
| 2. podljestvica (ograničenja zbog fizičkog zdravlja) | 0,132 (p = 0,666) |
| 3. podljestvica (ograničenja zbog emocionalnih problema) | -0,022 (p = 0,943) |
| 4. podljestvica (energija) | -0,125 (p = 0,685) |
| 5. podljestvica (emocionalna dobrobit) | 0,021 (p = 0,945) |
| 6. podljestvica (socijalno funkcioniranje) | 0,021 (p = 0,946) |
| 7. podljestvica (bol) | -0,105 (p = 0,734) |
| 8. podljestvica (zdravlje općenito) | -0,124 (p = 0,686) |

Navedeni rezultati u Tablici 14. pokazuju da nema povezanosti pozitivnog Babinski 2 znaka s ukupnom kvalitetom života pacijenata s hemifacijalnim spazmom nakon terapije te kako nema ni povezanosti ovog znaka s pojedinim podljestvicama upitnika o kvaliteti života.

6. RASPRAVA

U provedenom istraživanju analizirali smo 13 pacijenata, od toga 3 muška i 10 ženskih, oboljelih od hemifacijalnog spazma, koji se liječe primjenom botulinum toksina. Prosječna životna dob naših ispitanika iznosila je 59,5 godina (u rasponu od 51 do 72 godine), što se poklapa s podacima iz literature u kojima se navodi prosječna dob oboljelih oko 60 godina, u rasponu od 30 do 80 godina (12). Učestalost Babinski 2 znaka kod bolesnika s HF-om iznosila je u studiji Stennera i suradnika 83 %, Pawlovski i suradnici našli su pozitivan znak kod 86 % bolesnika, dok su Stamey i Jankovic pronašli ovaj znak tek kod 25 % ispitanika (13, 14, 15). U našem istraživanju 6 od 13 bolesnika imalo je pozitivan znak, što je gotovo polovica ispitanika. Pawlovski i suradnici u svom su istraživanju na 35 bolesnika uočili da se Babinski 2 znak kod oboljelih od hemifacijalnog spazma ne javlja odmah na početku bolesti nego s vremenom, kako bolest napreduje. Također, uočili su da je kod značajnog broja pacijenata obrva na strani spazma nešto viša u odnosu na drugu obrvu na stranici lica koja nije zahvaćena, čak i u vrijeme između pojave spazama te su i taj nalaz kategorizirali kao pozitivan Babinski 2 znak (13). Prosječno trajanje bolesti kod njihovih ispitanika je bilo 10,7 godina, dok je kod naših ispitanika iznosila 5,9 godina. Kraće trajanje bolesti kod naših ispitanika, kada se još ne mora pojaviti Babinski 2 znak, može objasniti razliku u učestalosti znaka između njihove i naše studije. Isti autori također su uočili pozitivnu korelaciju pozitivnog Babinski 2 znaka s većom vrijednosti na JRS skali (13). U našem istraživanju nisu dobivene pozitivne korelacije između prisutnog Babinski 2 znaka i vrijednosti dobivenih na JRS skali.

Analizom rezultata nismo uočili korelaciju između Babinski 2 znaka s dobi, spolom, duljinom trajanja poremećaja, kliničkom prezentacijom niti neurovaskularnim konfliktom. Iako smo našli statistički značajnu razliku između JRS skale prije i poslije primjene botulinum toksina, nismo uočili razliku između bolesnika s pozitivnim i negativnim znakom. Isto tako, nismo uočili povezanost pozitivnog Babinski 2 znaka s količinom doze primijenjenog botulinum toksina. Pawlovski i suradnici obrnuto su analizirali, odnosno gledali su utjecaj terapije na povlačenje Babinski 2 znaka te su našli da je kod bolesnika nakon terapije botulinum toksinom došlo do povlačenja znaka i bio je prisutan u samo 63 % ispitanika. Kvaliteta života bolesnika s hemifacijalnim spazmom prema rezultatima iz literature smanjena je, uz prisutnu depresivnu komponentu. Kao faktor koji naviše utječe na pojavu depresivnih simptoma navodi se stupanj težine bolesti i frekvencija spazma. U svim istraživanjima uočena je

značajno bolja kvaliteta života nakon primjene botulinum toksina (16, 17, 18, 19, 20). U literaturi nema radova u kojima se istraživala povezanost pozitivnog Babinski 2 znaka s kvalitetom života pacijenata s hemifacijalnim spazmom. U ovom istraživanju nije dobivena pozitivna korelacija između tih dviju varijabli.

Glavno ograničenje našeg istraživanja leži u malom statističkom uzorku te napominjemo da se rezultati ovog istraživanja trebaju interpretirati s oprezom. Povećanjem broja ispitanika dobio bi se prikladniji statistički uzorak i pouzdaniji rezultati.

7. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata utvrdili smo:

- pozitivan Babinski 2 znak prisutan je kod gotovo polovice bolesnika (6 od ukupno 13 ispitanih pacijenata),
- prisutnost Babinski 2 znaka nije povezana s dobi, spolom, dužinom trajanja poremećaja, kliničkom prezentacijom i neurovaskularnim konfliktom te ne utječe na težinu kliničke slike prije i nakon aplikacije botulinum toksina i dozu primljenog toksina te
- prisutnost Babinski 2 znaka ne utječe na ukupnu kvalitetu života prije niti nakon aplikacije toksina.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja. Ispitati učestalost Babinski 2 znaka kod bolesnika s hemifacijalnim spazmom te povezanost prisutnosti Babinski 2 znaka s kliničkom prezentacijom, težinom kliničke slike i terapijskim odgovorom na primjenu botulinum toksina te povezanost prisutnosti Babinski 2 znaka s kvalitetom života bolesnika s hemifacijalnim spazmom.

Nacrt studije. Korelacijska studija.

Ispitanici i metode. Istraživanje je provedeno od 9. lipnja 2015. do 31. svibnja 2016. na bolesnicima s hemifacijalnim spazmom koji se liječe primjenom botulinum toksina kroz botulinum toksin ambulantu na Klinici za neurologiju KBC Osijek. Za skupljanje demografskih podataka i podataka vezanih za hemifacijalni spazam koristio se upitnik dizajniran za potrebe studija. Upitnikom su se dobili podatci vezani za dob, spol i dužinu trajanja poremećaja, kliničku prezentaciju i postojanje neurovaskularnog konflikta. Težina hemifacijalnog spazma utvrđivala se korištenjem *Jankovic Rating Scale* (JRS), a kvaliteta života korištenjem *Short Form 36 Item* (SF-36) upitnika. Testiranje je provedeno u dva dijela, prije i dva do četiri tjedna nakon aplikacije botulinum toksina.

Rezultati. Analizirali smo 13 ispitanika. Pozitivan Babinski 2 znak uočili smo kod 6 bolesnika. Nije pronađena statistički značajna povezanost prisutnosti Babinski 2 znaka s težinom kliničke slike hemifacijalnog spazma, kliničkom prezentacijom, dobi, spolom, dužinom trajanja poremećaja, terapijskim odgovorom na primjenu botulinum toksina kao niti povezanost prisutnosti Babinski 2 znaka s kvalitetom života bolesnika s hemifacijalnim spazmom.

Zaključak. Može se zaključiti da je pozitivan Babinski 2 znak dobar klinički znak kao pomoć pri dijagnozi hemifacijalnog spazma, ali se ne treba promatrati kao definitivni dijagnostički kriterij. Nismo uočili utjecaj Babinski 2 znaka na kliničku prezentaciju, terapijski odgovor niti na kvalitetu života u bolesnika s hemifacijalnim spazmom.

Ključne riječi: Babinski 2 znak; botulinum toksin; hemifacijalni spazam; kvaliteta života

9. SUMMARY

Objectives: The aim of this study was to research the frequency of the Babinski-2 sign in patients with hemifacial spasm as well as the correlation of Babinski-2 sign with clinical presentation, severity and treatment response to the application of botulinum toxin. Furthermore, the study researched correlation of Babinski-2 signs with the quality of life of patients with hemifacial spasm.

Study outline: Correlation study.

Participants and methods: The study was conducted from 9th June 2015 to 31st May 2016 in patients with hemifacial spasm treated with botulinum toxin through the application of botulinum toxin at the Clinic of Neurology at Clinical Hospital Center Osijek. A survey designed for the purpose of this study was used to gather demographic information and data related to hemifacial spasm. The survey was used to gather the information related to age, gender and duration of the disorder, the clinical presentation and the existence of neurovascular conflict. Jankovic Rating Scale (JRS) was used to determine the stage of the hemifacial spasm, and the Short Form-36 (SF-36) questionnaire was used to determine the quality of life. Tests were conducted in two parts, before and two to four weeks after the application of botulinum toxin.

Results: We analyzed 13 patients. Positive Babinski-2 sign was found in 6 patients. There was no statistically significant correlation between the presence of Babinski-2 characteristics with severity of hemifacial spasm, clinical presentation, age, gender, duration of the disorder, and the therapeutic response to the application of botulinum toxin. Correlation was not statistically significant in the presence of Babinski-2 characteristics with the quality of life of patients with hemifacial spasm.

Conclusion: It can be concluded that a positive Babinski-2 sign is a good clinical evidence to assist in the diagnosis of hemifacial spasm, but should not be seen as a definitive diagnostic criterion. We did not notice the impact of Babinski-2 sign on the clinical presentation, treatment response, nor the quality of life in patients with hemifacial spasm.

Keywords: Babinski-2 Sign; Botulinum Toxin; Hemifacial Spasm; Quality of Life

10. LITERATURA

1. Jankovic JO, Tolosa ED. Parkinson's Disease & Movement Disorders. 5. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
2. Ivančević Ž. MSD priručnik dijagnostike i terapije. 18. izd. Split: Placebo d.o.o.; 2010.
3. Albanese A, Bentivoglio A. Botulinum Toxin in Movement Disorders. U: Jankovic JO, Tolosa ED, urednici. Parkinson's Disease & Movement Disorders. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. str. 611.
4. Yalthro TC, Jankovic JO. The Many Faces of Hemifacial Spasm: Differential Diagnosis of Unilateral Facial Spasms. *Mov Disord.* 2011;26(9):1582–92.
5. Butković Soldo S. Neurorehabilitacija i restauracijska neurologija. 1. izd. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2013.
6. Krauss J, Grossman R. Surgery for Parkinson's Disease and Hyperkinetic Movement Disorders. U: Jankovic JO, Tolosa ED, urednici. Parkinson's Disease & Movement Disorders. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. str. 637.
7. Albanese A, Bentivoglio A. Botulinum Toxin in Movement Disorders. U: Jankovic JO, Tolosa ED, urednici. Parkinson's Disease & Movement Disorders. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. str. 605-6.
8. Kolčić I, Vorko Jović A. Epidemiologija. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
9. Wabbels B, Jost WH, Roggenkamper P. Difficulties with differentiating botulinum toxin treatment effects in essential blepharospasm. *J Neural Transm.* 2011;118(6):925-43.
10. Brazier, JE, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ.* 2002;21(2):271-92.
11. Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
12. Peacock J, Peacock P. Oxford Handbook of Medical Statistics. 1. izd. Oxford: Oxford University Press; 2010.
13. Pawlowski M, Gess B, Evers S. The Babinski-2 sign in hemifacial spasm. *Mov Disord.* 2013;28(9):1298-300.
14. Stamey W, Jankovic J. The other Babinski sign in hemifacial spasm. Dostupno na: https://www.bcm.edu/neurology/pdf/poster_pdcmdc_Babinski_MDS.pdf. Datum pristupa: 08.06.2016.

15. Pongvarin N, Viriyavejakul A. Two hundred and fifty patients with hemifacial spasm treated with botulinum toxin injection. *J Med Assoc Thai.* 1992;75(4):199-203.
16. Reimer J, Gilg K, Karow A, Esser J, Franke GH. Health-related quality of life in blepharospasm or hemifacial spasm. *Acta Neurol Scand.* 2005;111(1):64-70.
17. Rudzinksa M, Wojcik M, Malec M, Grabska N, Szubiga M, Hartel M, i sur. Factors affecting the quality of life in hemifacial spasm patients. *Neurol Neurochir Pol.* 2012;46(2):121-9.
18. Kongsengdao S, Kritalukkul S. Quality of life in hemifacial spasm patient after treatment with botulinum toxin A; a 24-week, double-blind, randomized, cross-over comparison of Dysport and Neuronox study. *J Med Assoc Thai.* 2012;95 Suppl 3:S48-54.
19. Setthawatcharawanich S, Sathirapanya P, Limapichat K, Phabphal K. Factors associated with quality of life in hemifacial spasm and blepharospasm during long-term treatment with botulinum toxin. *Qual Life Res.* 2011;20(9):1519-23.
20. Abbruzzese G, Berardelli A, Defazio G. Hemifacial spasm. *Handb Clin Neurol.* 2011;100:675-80.

11. ŽIVOTOPIS

| | |
|--|-------------------------------------|
| Višnja Marković, studentica 6. godine | Datum i mjesto rođenja: |
| Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku | 30.12.1991., Đakovo |
| Medicinski fakultet Osijek | Kućna adresa: |
| Studij medicine | Ante Starčevića 2a, 31431 Čepin |
| Cara Hadrijana 10E | Tel. +385-98-734-590 |
| Tel. +385-31-51-28-00 | E-mail: markovic.visnja91@gmail.com |

OBRAZOVANJE:

1998. – 2006. Osnovna škola Vladimira Nazora, Čepin
2005. – 2007. Glazbena škola Franje Kuhača, Osijek; smjer: glazbenik, teoretičar
2006. – 2010. I. gimnazija, Osijek
2010. – 2016. Studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera